BEITRAG ZUR KENNTNISS DER WIRKUNG

DES

CRYPTOPINS.

INAUGURAL-DISSERTATION,

WELCHE

UNTER ZUSTIMMUNG

DER HOCHLOEBLICHEN MEDICINISCHEN FACULTAET
ZU MARBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWUERDE

IN

DER MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHUELFE

EINREICHT UND

AM 12. AUGUST 1874

OEFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

GEORG SIPPELL,

PRACT. ARZT IN BORKEN.

MARBURG.

ELWERT'SCHE UNIVERSITAETS-BUCHDRUCKEREI.

1874.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554412_0252

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Falck, sowie Herrn Privatdocenten Dr. A. Falck, die mich aufs freundlichste bei der vorliegenden Arbeit unterstützt haben, spreche ich hiermit meinen besten Dank aus.

Einleitung.

Im Jahre 1867 überraschten die Herrn T. und H. Smith die Chemiker und Pharmakologen mit der Mittheilung*) von der Existenz einer neuen Pflanzenbase in dem Opium. Sie hatten dieselbe bei der fabrikmässigen Bearbeitung des Opiums zur Darstellung von Morphin etc. darin als eine sehr ausgesprochene organische Basis entdeckt und sie wahrscheinlich wegen ihres bisherigen Verstecktbleibens im Opium mit dem Namen Cryptopin belegt.

Weshalb dieses Alkaloid bis dahin unentdeckt geblieben war, geht wohl aus den quantitativen Angaben seiner Entdecker hervor. Denn um 150 Gramm salzsaures Cryptopin zu erhalten, musste die Morphinmutterlauge, die bei der Bearbeitung von circa 100 Centner Opium erhalten war, weiter verarbeitet werden.

Ein Stoff, der nur in so kleiner Menge in dem Opium vorkommt, kann aber begreiflich nur bei der grossartigen fabrikmässigen Ausnutzung des Opiums isolirt und näher untersucht werden.

T. und H. Smith untersuchten auch die Eigenschaften des von ihnen dargestellten Alkaloides und einiger seiner Salze.

*) Pharmac. Journ. & Transact. VIII. p. 595 & 716.

Die elementare Zusammensetzung ermittelte zuerst Cook, der eine Formel für dasselbe aufstellte.

Bei einer grösseren Arbeit, welche Dr. Hesse über die Opiumalkaloide ausführte, gelang es auch diesem Chemiker das Cryptopin darzustellen. Da er jedoch einen anderen Weg einschlug wie die Herrn Smith, so erhielt er auch ein Präparat, dessen Eigenschaften nicht ganz mit den von Smith angegebenen übereinstimmten. Bei näherer Prüfung stellte sich heraus, dass das Smith'sche Cryptopin noch nicht ganz rein, sondern noch mit Thebainsalz verunreinigt sei. Hesse studirte ebenfalls die Eigenschaften, sowohl seines reinen Alkaloides, als auch die der Salze und Zersetzungsprodukte des Cryptopins genau und machte seine Resultate in einer grösseren Abhandlung*) bekannt.

Als ich meinen hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Falck um ein Thema zu einer Dissertation anging, theilte mir derselbe mit, dass er durch Herrn Dr. Hesse eine grössere Menge reinen Cryptopins erhalten habe, um damit Experimente an Thieren anzustellen und forderte er mich auf, mich bei denselben zu betheiligen, welchem Ersuchen ich gern entsprach. Obwohl ich leider nicht bei allen in dieser Richtung angestellten Versuchen zugegen sein konnte, hat mir doch Herr Professor Falck die übrigen Protokolle zur Benutzung überlassen, so dass ich über die bis jetzt erhaltenen Resultate hier berichten kann.

Bevor ich zu den Ergebnissen der Thierversuche übergehe, glaube ich einiges aus der Chemie des Cryptopins anführen zu müssen.

---

*) Annalen der Chemie und Pharmacie VIII. Supplementband 1872. S. 299—318.

Besprechung der chemischen Verhältnisse des Cryptopins.

Die Art der Darstellung des *Cryptopins* hier genauer zu erörtern, würde den Umfang dieser Abhandlung bedeutend vergrössern. Ich muss deshalb auf das Original der Hesse'schen Arbeit verweisen und will nur hier kurz anführen, dass das Cryptopin aus der Thebainmutterlauge erhalten wird.

Die elementare Zusammensetzung fand Hesse aus zahlreichen Analysen $= C_{21} H_{23} NO_5$.

Das Cryptopin ist unlöslich in Aether; in siedendem Alkohol ist dasselbe nur in geringer Menge löslich und scheidet es sich grösstentheils in kurzen, sechsseitigen Prismen aus demselben bald wieder ab. Terpentinöl, Benzin und Petroleumäther lösen, selbst siedend heiss, nur sehr wenig von dem Alkaloid auf. Das beste indifferente Lösungsmittel ist das Chloroform. Auch in Ammoniak, Kali- und Natronlauge sind geringe Mengen des Alkaloides löslich.

Das Cryptopin wird durch concentrirte Salpetersäure anfangs nicht gefärbt, doch bald wird die Lösung orangfarben und die Base in Nitrocryptopin verwandelt.

Reine concentrirte Schwefelsäure färbt das Alkaloid bei circa 20° gelb und geht diese Färbung bald in dunkelviolett über. Eisenoxydhaltige Schwefelsäure färbt es sofort dunkelviolett. Durch Erhitzen auf 150° werden die Lösungen schmutzig grün.

Das Cryptopin schmilzt unter theilweiser Zersetzung bei 217° C. Es enthält kein Krystallwasser.

Das Cryptopin ist ein starkes Alkaloid und vermag die stärksten Säuren zu neutralisiren. Die Salze des Cryptopins schmecken anfangs bitter und hintennach brennend scharf, an Pfeffermünzöl erinnernd. Mit wenigen Ausnahmen zeigen diese Verbindungen die bemerkenswerthe Eigenschaft, sich aus ihren Lösungen anfänglich als gallertartige Massen abzuscheiden.

Salzsaures Cryptopin. — Das Cryptopin bildet mit Salzsäure nur eine Verbindung, in der gleiche Aequivalente von Base und Säure enthalten sind; dieselbe kann jedoch verschiedenen Wassergehalt besitzen.

Die Verbindung mit $6H_2O$ erhält man durch genaues Neutralisiren der Basis mit verdünnter Salzsäure in der Wärme und zwar in zarten weissen Prismen, welche beim Trocknen eine hornartige Masse bilden und in Wasser und Alkohol sehr leicht, in Salzsäure wenig, in Aether und Chloroform gar nicht löslich sind.

Aus neutraler Lösung wird dieses Salz meist gallertig erhalten; in dieser Masse bilden sich später weisse Krystallpunkte und schliesslich bildet die Masse eben solche Krystalle, wie das aus saurer Lösung erhaltene Salz. Die Zusammensetzung entspricht der Formel: $C_{21}H_{23}NO_5$, $HCl + 6H_2O$.

Eine Verbindung mit $5H_2O$ scheidet sich ab, wenn man oxalsaures Cryptopin mit Chlorcalcium in geringem Ueberschuss zersetzt.

Aus der Lösung des salzsauren Cryptopins werden folgende Doppelverbindungen erhalten:

Salzsaures Cryptopin-Platinchlorid: durch Zusatz von Platinchlorid in zarten weissen Nädelchen, welche in kaltem Wasser kaum löslich, in kochendem dagegen leicht löslich sind. Zusammensetzung: $(C_{21}H_{23}NO_5, HCl)_2 + PtCl_4 + 6H_2O$.

Salzsaures Cryptopin-Goldchlorid: auf Zusatz von Goldsolution als eine milchige Trübung, aus der sich bald ein dunkelgelbes, amorphes Pulver abscheidet, welches in heisser verdünnter Salzsäure sich auflöst und beim Erkalten in orangerothen Warzen erhalten wird.

Salzsaures Cryptopin-Quecksilberchlorid: auf Zusatz von Sublimatlösung in weissen und kleinen Prismen bestehenden Warzen, die sich ziemlich leicht in kochendem, schwer dagegen in kaltem Wasser lösen.

Jodwasserstoffsaures Cryptopin scheidet sich aus der wässerigen Lösung des essigsauren Cryptopins auf Zusatz von Jodkaliumlösung als eine gallertartige Masse aus, die sich allmählig in zarte weisse in Wasser sehr leicht lösliche Prismen umsetzt.

Essigsaures Cryptopin. — Verdünnte Essigsäure wird in der Wärme leicht von Cryptopin neutralisirt, worauf beim Erkalten die Lösung zu einer durchsichtigen Gallerte erstarrt, in welcher sich nach Verlauf von einigen Tagen weisse Pünktchen bilden, von denen aus die Krystallisation erfolgt. Das Salz ist in Wasser äusserst leicht löslich.

Ausser diesen Verbindungen untersuchte Hesse noch viele andere, auf die ich jedoch hier nicht näher eingehen kann. Ich verweise desshalb auf die oben citirte Abhandlung.

Auch das Nitrocryptopin hat Hesse genauer untersucht und die Eigenschaften desselben sowie seiner Salze festgestellt.

Das *Nitrocryptopin* bildet sich leicht aus dem Cryptopin beim Behandeln desselben mit verdünnter Salpetersäure, wenn man das Gemisch, bestehend aus 1 Theil Base und 20 Theilen Salpetersäure von 1,06 spec. Gewicht, etwa 8 Stunden lang einer Temperatur von 50—60° C. aussetzt.

Das so erhaltene Nitrocryptopin bildet ein dunkelgelbes aus kleinen Prismen bestehendes Pulver. In siedendem Alkohol gelöst, scheiden sich dieselben beim Erkalten in hübschen blassgelben Tafeln und Prismen ab. Die Lösungsverhältnisse des Nitrocryptopins in Alkohol und Aether sind günstiger als die des Cryptopins; besonders leicht wird es von Chloroform gelöst

Reine concentrirte Schwefelsäure färbt die Base blutroth, löst sie mit braungelber Farbe, welche beim Erhitzen anfangs dunkelviolett, später schwarzbraun wird.

Die elementare Zusammensetzung des Nitrocryptopins entspricht der Formel $C_{21} H_{22} (NO_2) NO_3$.

Das Nitrocryptopin schmeckt schwach bitter und bläut in alkoholischer Lösung rothes Lackmuspapier. Es sättigt die Säuren vollkommen und bildet damit Salze, die mehr oder

weniger die Eigenschaft besitzen, sich aus ihren Lösungen gelatinös abzuscheiden.

Salzsaures Nitrocryptopin kann in blassgelben zarten Prismen erhalten werden, meist aber ist es gelatinös und nach dem Trocknen bildet es eine gelbe hornartige Masse, die sehr leicht in heissem Wasser löslich ist. Seine Formel ist $C_{21} H_{22} (NO_2) NO_5, HCl + 3H_2O$.

Salzsaures Nitrocryptopin-Platinchlorid wird aus der heissen wässerigen Lösung des salzsauren Nitrocryptopins auf Zusatz von Platinchlorid als ein dunkelgelbes Krystallpulver erhalten. Dasselbe ist in heissem Wasser schwer, in kaltem gar nicht löslich und hat die Zusammensetzung $(C_{21} H_{22} (NO_2) NO_5, HCl)_2 + PtCl_4 + 10H_2O$.

Salzsaures Nitrocryptopin — Quecksilberchlorid bildet ein blassgelbes amorphes Pulver, das sich schwer in kaltem, etwas leichter in heissem Wasser löst.

Jodwasserstoffsaures Nitrocryptopin stellt anfangs blassgelbe äusserst zarte Prismen dar, welche sich aber bald in dunkelgelbe körnige Krystalle umsetzen; dieselben sind in Wasser leicht löslich.

Essigsaures Nitrocryptopin krystallisirt in blassgelben, zarten Prismen, die sich sehr leicht in Wasser und Alkohol lösen.

Was die Eigenschaften der übrigen Salze des Nitrocryptopins betrifft, so muss ich auch hier wieder auf die Originalabhandlung von Hesse verweisen.

Besprechung der Wirkungen des Cryptopins.

Wie schon oben erwähnt, war das zu den Versuchen bestimmte Präparat direkt von Herrn Dr. Hesse geliefert und besitzt dasselbe die Eigenschaften der chemisch reinen Waare.

Die zu den Versuchen bestimmte Menge des Alkaloides

wurde dadurch in Lösung gebracht, dass man es mit einer ganz bestimmten Menge verdünnter Salzsäure und etwas Wasser auf dem Wasserbade gelinde erwärmte. Ich möchte bei der Darstellung der Lösungen noch auf einen Punkt aufmerksam machen. Wie schon Hesse angibt, besitzen die wässerigen Lösungen der Cryptopinsalze die Eigenschaft in gelatinöse Massen überzugehn, und kann man das nur dadurch verhindern, dass man zur Darstellung der zu den Versuchen bestimmten Lösungen eine etwas grössere Menge Wasser nimmt, als in der Wärme zur Lösung nöthig ist. Thut man dies nicht, so verwandelt sich die wässerige Lösung entweder schon in der Injectionsspritze oder bald nach der Injection an der betreffenden Applicationsstelle in eine gelatinöse Masse, deren Resorption und Wirkung begreiflich sehr behindert ist.

Die Application der Lösung war je nach der Stelle, an der sie dem Thiere beigebracht werden sollte, verschieden. In einigen Fällen wurde dazu die Vena jugularis externa gewählt. Die zu diesen Versuchen benutzten Thiere wurden zweckmässig befestigt, am Halse derselben die betreffende Vene frei gelegt und durch eine Oeffnung die auf Bluttemperatur erwärmte Lösung des Cryptopins mit Berücksichtigung aller Cautelen direkt in das Blut eingespritzt. War dies geschehn, so wurde die Vene geschlossen und das Thier bis zum Eintritt des Todes weiter beobachtet.

In den meisten Fällen wurde die Lösung des Alkaloides unter das Fell des Thieres injicirt, nachdem man dasselbe an einer von den Haaren befreiten Stelle mit einem Troicart passend perforirt hatte. Nach der Application wurde die Oeffnung mit Näthen verschlossen und das Thier weiter beobachtet.

Durch diese Experimentation wurden mehrere Protokolle erhalten, deren Hauptergebnisse ich in folgender Uebersichtstafel zusammengestellt habe.

Nummer der Versuche.	Namen der Thiere.	Geschlecht.	Gewicht in Gramm.	Applicationsstelle.	Applicirte Menge des Cryptopins in Gramm.	Auf 1 Kilo Thier berechnet in Gramm.	Schicksal.
1.	Hund	männlich	25480	Vena jugul. ext.	0,744	0,0295	Starb nach 4½ Min.
2.	»	»	11600	» » »	0,25	0,0215	» » 4½ Min.
3.	»	»	27120	» » »	0,546	0,0201	» nicht.
4.	Katze	»	4200	Unterhautzellstoff	0,42	0,1	» nach 21 Min.
5.	Kaninchen	weiblich	1590	» »	0,3	0,188	» » 24 »
6.	»	»	1750	» »	0,3	0,171	» » 35 »
7.	»	männlich	1340	» »	0,2	0,149	» » 24 »
8.	»	»	1420	» »	0,2	0,141	» » 41 »
9.	»	weiblich	1670	» »	0.2	0,12	» » 426 »
10.	»	männlich	1570	» »	0,1	0,064	» nicht.
11.	»	weiblich	1820	» »	0,1	0,055	» nach 66 »
12.	»	»	1800	» »	0,09	0,05	» nicht.
13.	»	»	1850	» »	0,093	0,05	» nach 119 »
14.	»	männlich	1540	» »	0,06	0,04	» » 60 »
15.	»	»	1540	» »	0,046	0,03	» nicht.
16.	»	»	1230	» »	0,025	0,02	» »

Bevor ich nun zu einer allgemeinen Besprechung der Symptomengruppe, die an den mit Cryptopin vergifteten Thieren beobachtet wurde, übergehe, glaube ich nicht unterlassen zu dürfen, hier *einige der interessantesten Protokolle* vorzuführen.

Erster Versuch.

Männlicher 25480 Grm. schwerer Hund.

10 Uhr 23½ Min. Einspritzung einer Lösung von 0,744 Grm. Cryptopin + 3 Cc. HCl und 25 Cc. aq. in die Vena jugul. sinistra.

Im Beginne der Einspritzung zeigte der Hund keine Veränderung; im weiteren Verlaufe begann er stärker zu athmen und stellten sich bald convulsivische Bewegungen ein, weshalb er rasch entfesselt und auf die Erde gelegt wurde; er zeigte jetzt einen vollständigen Tetanus mit unterdrückter Respiration, der rasch in Erschlaffung und Collaps überging. Der Hund lag jetzt völlig adynamisch am Boden und athmete anfangs sehr schwach und kaum wahrnehmbar, später stärker und deutlicher. Plötzlich trat eine Jactation des Körpers ein, der Hund riss das Maul auf und gab wundersame Töne von sich. Nach einiger Zeit hörten die Körperbewegungen auf, man sah jetzt völligen Collaps, Cessation der Respiration, endlich blieb der Puls aus; Herztöne waren nicht mehr zu hören; der Hund war 10 Uhr 28 Min. todt.

Zweiter Versuch.

Männlicher 11600 Grm. schwerer Hund.

8 Uhr 40 Min. Einspritzung einer Lösung von 0,25 Grm. Cryptopin mit q. s. HCl. und 12 Cc aq. in die Vena jugul. externa dextra.

Der Hund hält sich anfangs ganz ruhig; während die Einspritzung fortgesetzt wurde, zeigt der Hund auf einmal schnau-

bende Respiration. Er geräth in grosse Aufregung und in grosse Agitation des Körpers; verfällt dann in allgemeine Convulsionen, die den clonischen Character haben.

3 Uhr 41 Min.: Nachlass derselben. Man sieht jetzt eine tiefe, schwere, laut hörbare Respiration. Er wälzt sich auf dem Tisch herum und heult.

3 Uhr 41½ M. Nachlass der Convulsionen.

3 Uhr 42 M. Neue clonische Convulsionen mit Geschrei

3 Uhr 42½ M. Krampfpause, Pupillen sehr weit.

3 Uhr 43 M. Neue Convulsionen, dann Nachlass derselben.

3 Uhr 43¾ M. Scheintodt.

3 Uhr 44½ M. Noch mehrere luftschnappende Bewegungen, die rasch vorübergehen. Der Hund lässt dann kein Lebenszeichen mehr erkennen. Er ist todt.

Dritter Versuch.

Männlicher 27120 Grm. schwerer Hund.

10 Uhr 31 Min. Einspritzung einer Lösung von 0,546 Grm. Cryptopin mit 2,1 Cc. HCl. und 27 Cc. aq. in die Vena jugul. ext. dextra.

Während der Einspritzung verhielt sich der Hund anfangs ganz ruhig, dann begann Ausrecken der Gliedmassen und Ausstrecken des Kopfes. Die Muskeln zitterten und bebten, und während die Respiration beschleunigt wurde, bildeten sich Krampfanfälle aus. Der Hund wird jetzt von dem Operationstisch befreit und auf die Erde gebracht. Er lag hier anfangs in der kläglichsten Weise. Die Versuche zu gehen und zu stehen wollten nicht gelingen, weil Schwäche und Muskelbeben dies behinderten. Die Respiration war dabei immer sehr aufgeregt, hetzend; der Hund warf sich elend hin und her, weil er immer wieder neue Gehversuche machte; er fiel auf den Bauch. Dann versuchte er wieder zu gehen und zu stehen; er bebte und warf sich hin und her, wobei die Respiration sehr frequent war.

Die Ausgleichung der Intoxication geschah nur ganz allmählich, die Kräfte sammelten sich nur ganz langsam, dem entsprechend wurden Gehen und Stehen sehr allmählich besser. Die Respiration blieb sehr lange aufgeregt. Dies Alles wurde bis 11 Uhr 5 Min. beobachtet. Der Hund lässt jetzt vorgestelltes Wasser unberührt.

2 Uhr. Die Vergiftungssymptome sind fast alle gewichen. Der Hund liegt mit ruhiger Respiration auf dem Tische.

Vierter Versuch.

Männliche 4200 Grm. schwere Katze.

10 Uhr 25 Min. Einspritzung einer Lösung von 0,42 Grm. Cryptopin mit 1,6 Cc. HCl. und 18 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.

10 Uhr 32 Min. Leckt viel mit der Zunge.

33 Min. Fährt zusammen.

35 Min. Aus dem Maule fallen Speicheltropfen.

36 Min. Sehr grosse Unruhe. Höchst bedeutende Agitation des Körpers. Pupille weit.

39 Min. Krampfanfall, wobei der Kopf nach der Brust hin gewandt ist und die vorderen Extremitäten beben; schreit dabei. Dann Nachlass

40 Min. Wirft sich hin und her, reisst das Maul weit auf, Pupillen sehr weit, Respiration schwierig

40½ Min. Ruhe.

43 Min. Liegt adynamisch auf dem Tische; Kopf aufgestützt, athmet schwer.

41½ Min. Emprosthotonus, Maul halb geöffnet. Rascher Nachlass. Pupillen weit.

45 Min. Scheintodt.

46 Min. Todt.

Achter Versuch.

Männliches 1420 Grm. schweres Kaninchen.

11 Uhr 7 Min. Einspritzung von 0,2 Grm. Cryptopin + 0,8 Cc. HCl. und 8 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.

10 Min. Beginnt frequenter zu athmen.

20 Min. Das Thier wird aus dem Korbe auf den Tisch gesetzt; es geräth hier in eine eigenthümliche, schwankende Körperhaltung mit masticatorischem Krampf. Respiration bis zum äussersten frequent, Pupillen sehr weit.

25½ Min. Eigenthümliche Körperhaltung. Die Hinterbeine sind zusammengestellt, während die Vorderbeine vom Rumpfe abliegen; wirft den Kopf viel hin und her und athmet sehr frequent.

28 Min. Der Kopf liegt jetzt meist mit dem Kinn aufgestützt.

29 Min. Adynamie. Fällt zur Seite und kann sich nicht mehr auf den Beinen halten

39 Min. Die Respiration ist seltener geworden, stossend mit Kieferbewegung und Zähneknirschen; dann und wann schwache Bewegung der Vorderbeine. Pupillen weit.

42 Min. Totale Ruhe des Thieres.

47 Min. Hat bis jetzt ruhig gelegen. Rasch vorübergehende Bewegung mit den Kiefern.

48 Min. Todt.

Neunter Versuch.

Weibliches 1670 Grm. schweres Kaninchen.

10 Uhr 50 Min. Einspritzung einer Lösung von 0,2 Grm. Cryptopin mit 0,8 Cc. HCl. und 10 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.

54 Min. Respiration wird immer frequenter.

11 Uhr. Kaubewegungen.

11 Uhr 3½ Min. Nimmt eine eigenthümliche Haltung ein; die Vorderbeine liegen weit auseinander, während die Hinter-

beine zusammengestellt sind. Der Kopf ist in die Höhe gehoben.

6 Min. Lässt den Kopf sinken und stützt ihn mit dem Kinn auf den Boden.

13 Min. Liegt ziemlich adynamisch auf dem Tisch mit Brust und Bauch auf; zeigt masticatorische Bewegungen der Kiefer und spasmodische Bewegungen der Musculatur.

15½ Min. Rasch vorübergehender Zitterkrampf nebst Kaukrampf.

18 Min. Liegt adynamisch auf der Seite.

18½ Min. Spasmodische Erregungen der Muskeln mit Tretkrampf und masticatorischem Krampf.

35 Min. Bis jetzt stellten sich fortwährend rasch vorübergehende, spasmodische Erregungen der Muskeln ein.

55 Min. Der Kaukrampf hört auf. Das Thier liegt ganz ruhig und athmet sehr oberflächlich.

2 Uhr 30 Min. Die Adynamie nimmt wieder überhand. Das Thier liegt mit Bauch und Brust auf dem Tisch, die Beine liegen zur Seite. Der Kopf ist mit dem Kinne aufgestützt; die Respiration ist frequent.

3 Uhr 2 Min. Das Thier fällt auf die Seite; Respiration frequent mit laut hörbarem Luftschnappen; dann Kaukrampf.

3 Uhr 30 Min. Sitzt wieder gut und ruhig.

5 Uhr 53 Min. Das Thier schreit plötzlich laut und anhaltend, es liegt auf der Seite; Respiration ist selten und von lauthörbaren luftschnappenden Bewegungen begleitet. Dieselben hören bald auf, das Thier liegt scheintodt da und ist

5 Uhr 56 Min. todt.

Zwölfter Versuch.

Weibliches 1800 Grm. schweres Kaninchen.

9 Uhr 53 Min. Einspritzung einer Lösung von 0,09 Grm. Cryptopin + 0,35 Cc. HCl. und 8 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.

10 Uhr. Pupillen weit, Respiration frequenter.

38 Min. Leckt mit der Zunge, agitirt viel mit dem Kopfe.

50 Min. Die Unruhe wird immer stärker, Respiration noch sehr frequent. Das Thier liegt jetzt fortwährend auf der Brust auf, indem die Vorderbeine zur Seite liegen.

55 Min. Die Respiration wird plötzlich sehr unregelmässig, sistirt; das Thier wird dabei hin und her geschleudert; die Respiration tritt wieder ein, erst langsam und sehr schwierig, dann frequent. Die Pupillen sind sehr weit.

11 Uhr 20 Min. Das Thier ist immer noch sehr unruhig.

12 Uhr 30 Min. Die Respiration ist sehr frequent.

1 Uhr 6 Min. Anfall wie der 10 Uhr 55 Min. beschriebene. Erholt sich bald wieder und athmet dann wieder frequenter. Pupillen sind weit.

6 Uhr 30 Min. Hat bis jetzt ganz ruhig mit sehr frequenter Respiration da gesessen. Die Pupillen mittel. Zeigt jetzt lauthörbaren Kaukrampf.

7 Uhr 30 Min. Das Thier sitzt noch immer ruhig mit sehr frequenter Respiration da. Von Zeit zu Zeit leichte Anfälle von Kaukrampf.

Folgender Tag 9 Uhr. Sitzt ruhig im Korb, erholt sich vollständig.

Dreizehnter Versuch.

Weibliches 1850 Grm. schweres Kaninchen.

10 Uhr. Einspritzung einer Lösung von 0,093 Grm Cryptopin + 0,35 Cc. H Cl. und 10 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.

20 Min. Athmet frequenter.

50 Min. Das Thier ist sehr unruhig. Respiration sehr frequent.

53 Min. Kaukrampf. Das Thier wird hin und her geschleudert. Pupillen weit.

54 Min. Sitzt wieder ruhig mit frequenter Respiration.

11 Uhr 15 Min. Respiration behindert, wird hin und her geschleudert; Pupillen weit.

28 Min. Neuer Anfall.

58 Min. Fällt zur Seite. Respiration unterdrückt.

59 Min. Aus Maul und Nase wird eine trübe Flüssigkeit hervorgeschleudert. Scheintodt. Todt.

Fünfzehnter Versuch.

Männliches 1540 Gramm schweres Kaninchen.

3 Uhr 10 Min. Einspritzung einer Lösung von 0,046 Grm. Cryptopin + 0,18 Cc. H Cl. und 8 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.

25 Min. Athmet frequenter, Pupillen weit.

35 Min. Wird unruhig.

5 Uhr 30 Min. Sitzt schon längere Zeit ganz ruhig da und athmet noch immer sehr frequent.

Folgender Tag 9 Uhr. Sitzt ruhig im Korb und erholt sich wieder.

Schon aus dieser kleinen Casuistik kann man erkennen, unter welchen Symptomen die acute Cryptopinvergiftung in der Regel verläuft.

Was zunächst die Versuche betrifft, bei denen das Cryptopin direct in das Blut injicirt wurde, so glaube ich darüber nichts näheres angeben zu müssen, da sie speciell oben mitgetheilt sind.

Ich wende mich nun zu den anderen Versuchen, bei denen das Cryptopin unter das Fell in den Zellstoff applicirt wurde. Bei derselben kamen folgende Symptome zur Beobachtung:

Das Thier sass anfangs ganz ruhig hin. Allmählich wurde die Respiration frequenter, das Thier unruhig, zeigte höchst bedeutende Agitation des Körpers und warf sich hin und her. Dabei zeigte sich Kaukrampf mit spasmodischer Erregung des ganzen Körpers. Von jetzt bildete sich mehr und mehr ein adynamischer Zustand aus, der Kopf wurde mit dem Kinne aufgestützt, das Thier lag mit Brust und Bauch lang gestreckt auf dem Boden. Die Respiration wurde immer seltener und cessirte plötzlich; hierdurch wurden spasmodische Affectionen

des ganzen Körpers mit luftschnappenden Bewegungen veranlasst; die Respiration kam dadurch wieder in Gang, die Convulsionen liessen nach. Derartige Anfälle traten längere Zeit auf, endlich nahm die Adynamie mehr und mehr überhand, die Respiration wurde immer seltener, schwieriger, cessirte plötzlich und das Thier war todt.

Um den *Einfluss des Cryptopins auf die Körpertemperatur* der Kaninchen genauer festzustellen, wurden besondere Versuche angestellt, von denen ich einige hier mittheilen will.

Siebenter Versuch.

Männliches 1340 Grm. schweres Kaninchen.

9 Uhr	20 M.	38,3 ° C.	Temperatur im After.
—	25 „	38,2 „	
—	30 „	38,3 „	
—	35 „	38,3 „	
—	40 „	38,2 „	
—	45 „	38,2 „	
—	50 „	38,2 „	
—	55 „	38,2 „	Einspritzung einer Lösung von 0,2 Grm. Cryptopin + 0,8 Cc HCl. und 10 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.
10 Uhr	0 M.	38,2 °	Athmet frequenter.
—	4 „		Spasmodische Affectionen, Kaukrampf.
—	5 „	38,3 „	
—	10 „	37.3 „	Liegt adynamisch auf der Seite.
—	15 „	37,1 „	Liegt ganz ruhig, Respiration seltener, stossend.
—	19 „	36,0 „	Todt.

Zehnter Versuch.

Männliches 1570 Grm. schweres Kaninchen.

9 Uhr 20 M. 37,3 ° C. Temperatur im After.

9 Uhr	25 M.	37,2 ° C.		
—	30 „	37,2 „		
—	35 „	37,3 „		
—	40 „	37,3 „		
—	45 „	37,3 „		Einspritzung einer Lösung von 0,1 Grm. Cryptopin + 0,4 Cc. HCl. und 10 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.
—	50 „	37,2 „		Athmet frequenter.
—	54 „	36,9 „		
10 Uhr	0 M.	37,2 „		Athmet äusserst frequent, laut hörbar.
—	5 „	37,1 „		
—	10 „	37,3 „		
—	13 „			Kaukrampf.
	15 „	37,0 „		Spasmodische Affectionen der Muskeln.
—	20 „	37,2 „		
—	25 „	37,4 „		Kaukrampf, Pupillen weit.
—	30 „	37,2 „		
—	35 „	36,8 „		
—	40 „	36,7 „		
	45 „	36,5 „		
—	50 „	36,5 „		
—	55 „	36,4 „		
11 Uhr	0 „	36,4 „		
—	5 „	36,4 „		
—	10 „	36,3 „		
—	15 „	36,2 „		
—	20 „	36,2 „		
—	25 „	36,1 „		
—	30 „	36,0 „		
—	35 „	36,1 „		
—	40 „	36,3 „		
—	45 „	36,3 „		
—	50 „	36,5 „		

11 Uhr	55 M.	36,4 ° C.	
12 Uhr	0 „	36,5 „	
—	5 „	36,5 „	
—	10 „	36,5 „	
—	15 „	36,6 „	
—	20 „	36,6 „	
—	25 „	36,7 „	
—	30 „	36,7 „	Beobachtung eingestellt.
2 Uhr	30 „	37,3 „	Erholt sich wieder.

Aus diesen und vielen anderen mit gleichem Resultat angestellten Versuchen ersieht man, dass die Temperatur eines mit Cryptopin vergifteten Kaninchens ziemlich bedeutend abfällt. Die Temperaturcurve der acuten Cryptopinvergiftung hat demnach einen abfallenden Character.

Die meisten unserer Versuchsthiere wurden bald nach dem Tode genau secirt und will ich hier die Ergebnisse der Autopsien zusammenstellen.

Der Unterhautzellstoff der Applicationsstelle war weiss und feuchter als sonst; nur zweimal (6 u. 7) war derselbe etwas sulzig.

Die Hirnhäute waren stets blutleer; die Durchschnitte des Gehirns zeigten niemals Blutpunkte.

Die Luftröhre zeigte meistentheils eine starke interannuläre Injection und war wegsam; nur einmal (3) enthielt sie viel Gischt.

Die Lungen waren stets in Exspirationsstellung, blutleer, derb, fest und von röthlicher Farbe; in 2 Fällen (5 u. 6) zeigten dieselben ecchymotische Stellen.

Der Herzbeutel enthielt etwas seröse Flüssigkeit.

Das Herz war in allen Fällen ausgedehnt und enthielt in allen seinen Theilen dunkles Blut, welches einmal (1) theilweise geronnen, sonst vollständig flüssig war.

Die Leber war dunkelkirschroth und sehr blutreich.

Die Milz war dunkelroth und sehr blutreich.

Pancreas röthlichweiss, ziemlich blutreich.

Der Magen war stets ausgedehnt und mit Futterstoffen reichlich erfüllt; die Schleimhaut war weiss und etwas gerunzelt.

Der Darmkanal war aussen weiss und zeigte hier und da gabelförmige Gefässinjectionen. Auch die Schleimhaut war weiss.

Das grosse Netz war in zwei Fällen (1 u. 4) mit unzähligen ecchymotischen Flecken versehen, die wie kleine Rubine aufgelagert waren.

Die Nieren waren braunroth und blutreich; die Harnblase war meist etwas ausgedehnt und enthielt Urin; die Häute waren weiss.

Aus allen bis jetzt angeführten Thatsachen sehen wir, dass das Cryptopin, in den Thierorganismus eingeführt, fähig ist, das betreffende Thier zu tödten. Wie gross ist nun die Dosis, welche hinreicht, ein Thier zu tödten?

Diese Frage wird durch die Zahlenreihe beantwortet, welche in die 7. Columne der Uebersichtstabelle eingetragen sind.

Was zunächst die Versuche betrifft, bei denen das Gift in die Venen infundirt wurde, so sehen wir, dass eine Dosis von 20 Mllgrm. für ein Kilo Körpergewicht applicirt nicht genügt, um einen Hund zu tödten, wohl aber eine Dosis von 21,5 Mllgrm.

Von den zu Versuchen benutzten Kaninchen gingen die meisten in Folge der Application des Giftes in kürzerer oder längerer Zeit zu Grunde. Dieselben erhielten alle Cryptopinmengen subcutan injicirt, die 40 und mehr Mllgrm. für 1 Kilo Körpergewicht betrugen. Alle Thiere, welche weniger als 40 Mllgrm. erhielten, erholten sich bald wieder.

Eine auffallende, in die Tabelle eingetragene Thatsache muss ich hier noch erwähnen. 2 Kaninchen (9 u. 11) starben nach der Application von 64 resp. 50 Mllgrm. nicht, sondern erholten sich wieder. Dieses Verhalten wird sich wohl aus der in dem chemischen Theil schon erwähnten schweren Löslichkeit des

Cryptopinsalzes erklären lassen. Die injicirte Giftlösung wurde offenbar bald nach der Application in den Unterhautzellstoff gelatinös und wurde ihre Resorption dadurch sehr verzögert. Das Gift gelangte erst nach und nach in die Blutbahn und konnte demnach auch nur successive seine Wirkung äussern. Die Folge davon war, dass die Thiere das Gift allmählich eliminirten und sich erholten.

Ich gehe nun zu den an intacten Fröschen angestellten Versuchen über. Die Application des Cryptopins geschah hierbei immer unter die Haut des Rückens.

Ich erlaube mir hier nur eins der Protokolle speciell anzuführen.

Weiblicher 24 Grm. schwerer Frosch.

7 Uhr 48 M. Einspritzung einer Lösung von 20 Mllgr. Cryptopin + 0,08 Cc. HCl. + 2 Cc. aq. unter die Haut des Rückens.

— 52 „ Der Frosch sitzt noch ruhig unter der Glocke.

8 Uhr 0 „ Er schliesst die Augen und senkt den Kopf. Auf mechanische Reizung der Hinterbeine schlägt er mit denselben aus, um den Reiz zu entfernen, bleibt aber sonst ruhig auf seinem Platze sitzen; offenbar ist Muskelschwäche vorhanden.

— 3 „ Athmet sehr schwach, oberflächlich und sehr frequent.

— 4 „ Er schnappt nach Luft, streckt die Hinterbeine aus und bleibt langgestreckt auf dem Tische liegen; allmählich zieht er die Hinterbeine wieder an.

— 7 „ Reagirt nur noch schwach auf stärkere mechanische Reize.

— 9 „ Die Hinterbeine bleiben in jeder Lage liegen.

— 10 „ Respiratorische Bewegungen nicht mehr sichtbar. Glottis dauernd geschlossen.

— 14 „ Von Zeit zu Zeit starkes Muskelzucken.

— 18 „ Das Muskelzucken wiederholt sich in längeren Zwischenräumen.

8 Uhr 30 M. Reagirt nicht mehr auf starke mechanische Reize.
— 34 „ Liegt jetzt scheintodt auf dem Tische.
— 45 „ Der blosgelegte Ischiadicus reagirt auf electrische Reizung nicht mehr. Die Brust wird geöffnet, das Herz schlägt noch.
10 Uhr 0 „ Nur die Vorhöfe contrahiren sich noch.
— 17 „ Das Herz steht ganz still, contrahirt sich selbst auf mechanische Reize nicht mehr.

Aus diesen und anderen mit ähnlichem Erfolge angestellten Versuchen ergibt sich, dass das Cryptopin auf die Frösche eine ähnliche Wirkung äussert, wie auf die Säugethiere.

Auch die Wirkung des Cryptopins auf das Froschherz wurde genauer verfolgt. Es wurden mehrere Versuche an sog. gefensterten Fröschen in der bekannten Weise angestellt; von diesen erlaube ich mir hier einige vorzuführen.

Männlicher 19 Grm. schwerer Frosch.

3 Uhr 10 M. $10\frac{1}{2}$ Contractionen in 15 Sec.
— 15 „ $10\frac{1}{2}$
— 20 „ 10
— 25 „ 10
— 30 „ 10
— 35 „ 10 Einspritzung einer Lösung von 40 Mllgrm. Cryptopin mit q. s. aq. und HCl. unter die Haut beider Oberschenkel.
— 38 „ 11
— 39 „ 11
— 40 „ $10\frac{1}{2}$
— 41 „ $10\frac{1}{2}$
— 42 „ $7\frac{1}{2}$
— 43 „ 5
— 44 „ 5
— 45 „ 4
— 46 „ $4\frac{1}{2}$
— 47 „ 4

3 Uhr	48 M.	3	
—	49 „	3	
—	50 „	3	
—	51 „	3	
—	52 „	$1\frac{1}{2}$	
—	53 „	$1\frac{1}{2}$	
—	54 „	$1\frac{1}{2}$	
—	55 „	$1\frac{1}{2}$	
—	58 „	$\frac{3}{4}$	
4 Uhr	0 „	$\frac{3}{4}$	
—	2 „	$\frac{3}{4}$	
	5		1 Contr. in 60 Sec.
—	7 „		1 „ 60 „
—	18 „		Zwischen 2 Contr. vergehen jetzt $1\frac{1}{2}$ Min.
—	20 „		Das Herz steht seit 2 Min. still; auf mechanische Reizung des Herzens erfolgt eine kaum wahrnehmbare, sehr schwache Contraction.
—	21 „		Injection einer ganz kleinen Menge Atropin. sulfur. unter die Haut der Seite. — Das Herz kommt nicht wieder zum Schlagen, sondern bleibt diastolisch erweitert ruhig liegen. — Der Frosch selber reagirt noch stark auf äussere mechanische Reize durch Muskelzuckungen.

Neuer Versuch.

$42\frac{1}{2}$ Grm. schwerer Frosch.

9 Uhr	40 „	$14\frac{1}{2}$	Contractionen in 15 Sec.
—	45 „	14	
—	50 „	$14\frac{1}{2}$	
—	55 „	14	
10 Uhr	0 „	$14\frac{1}{2}$	
—	5 „	14	Einspritzung einer Lösung von 40 Mllgrm. Cryptopin + q. s. aq. und HCl. unter die Haut beider Oberschenkel.

10 Uhr	10 M.	14
—	15 „	14
—	20 „	12
—	25 „	$11\frac{1}{2}$
—	30 „	11
—	35 „	10
—	40 „	10
—	45 „	$9\frac{1}{2}$
—	50 „	9
—	55 „	9
11 Uhr	0 „	8
—	5 „	7
—	10 „	$7\frac{1}{2}$
—	15 „	7
—	20 „	7
—	25 „	$6\frac{1}{2}$
—	30 „	5
—	35 „	4
—	40 „	$4\frac{1}{4}$
—	45 „	4
—	50 „	4
—	55 „	$4\frac{3}{4}$
12 Uhr	0 „	$4\frac{1}{2}$
—	5 „	$4\frac{1}{2}$
—	15 „	5
—	25 „	5
—	35 „	5
—	45 „	5
—	55 „	5
1 Uhr	5 „	$4\frac{3}{4}$
—	15 „	$4\frac{3}{4}$
—	25 „	$4\frac{4}{3}$
—	35 „	$4\frac{3}{4}$ Beobachtung eingestellt.
7 Uhr	0 „	Das Herz schlägt noch immer.

Folgender Tag 7 Uhr. Es sind noch immer leise Regungen an dem Herzen zu bemerken.

Wir sehen aus diesen Protokollen, dass die Wirkung des Cryptopins auf das Froschherz sich nicht immer in ganz gleicher Weise äussert; denn während bei dem erst angeführten Versuche die Herzthätigkeit sehr bald nach der Einführung des Giftes bedeutend herabgesetzt wird, und sehr schnell vollständig erlischt zu einer Zeit, wo die übrigen Theile des Frosches noch mehr oder weniger reizbar sind, finden wir bei dem zweiten Versuch, dass das Herz der am längsten lebende Theil ist und dass seine Thätigkeit anfangs schnell, später aber nur sehr langsam vermindert wird. Der Grund zu diesem so verschiedenen Verhalten ist wohl in der verschiedenen Dosis des injicirten Cryptopins zu suchen. Der erste Frosch erhielt auf das Körpergewicht reducirt circa die doppelte Menge als der zweite Frosch.

Zum Schlusse übergehend glaube ich einiges wenige über die Allgemeinwirkung des Cryptopins sagen zu müssen. Dasselbe wirkt anfangs erregend, später jedoch lähmend auf das Respirationscentrum. Durch die Herabsetzung der Athemfrequenz wird mehr und mehr eine bedeutende Kohlensäureanhäufung in dem Blute bedingt. Dieselbe löst reflectorisch schwächere oder stärkere Contractionen der Respirationsmuskeln und der übrigen quergestreiften Körpermuskulatur aus, wodurch die Athmung wieder angeregt werden kann oder aber die Reflexe werden stärker, es tritt Tetanus und Tod ein.

Das Cryptopin wirkt jedoch nicht allein auf das Athemcentrum ein, sondern auch noch die Erregbarkeit herabsetzend auf die übrigen Centren des Rückenmarkes. So wirkt es auf die motorischen Nerven und auf die quergestreifte Muskulatur, wie sich dies aus den verschiedensten Versuchen, namentlich denen mit Fröschen wohl ergibt. Auch der nach grossen Dosen bald eintretende Stillstand des Herzens ist in Folge des combinirten Cryptopin-Atropinversuches wohl nur auf eine Lähmung des Herzmuskels zu beziehen.

Ein endgültiges Urtheil über die Wirkung des Cryptopins kann freilich nach den bis jetzt angestellten Versuchen nicht gegeben werden und bleibt dies weiterer Experimentation vorbehalten. Nach Mittheilung des Herrn Professor Falck werden im hiesigen pharmakologischen Institut weitere Versuche in dieser Richtung mit dem Cryptopin angestellt werden.

Thesen.

I.

Die Behandlung complicirter Fracturen mit Esmarch's Brücken-Gypsverband ist die beste.

II.

Das Kiwisch-Leissnig'sche Perforatorium ist allen anderen Perforations-Instrumenten vorzuziehen.

III.

Bei Pyrosis in Folge von Gährungsprocessen im Magen ist der längere Gebrauch der Antacida schädlich.

Georg Sippell, Sohn des Metropolitan Wilhelm Sippell und der Margarethe, geborene Hellwig, lutherischer Confession, wurde geboren am 31. August 1848 zu Schweinsberg in Hessen. Seinen ersten Unterricht erhielt er durch Privatstunden. Ostern 1858 trat er in das Gymnasium zu Marburg ein und besuchte dasselbe 9 Jahre lang, so dass er Ostern 1867 das Zeugniss der Reife erhielt. Darauf widmete er sich auf der Universität Marburg dem Studium der Medicin. Im April 1869 bestand er daselbst das Tentamen physicum, setzte dann seine Studien in Marburg fort und bestand im Wintersemester $18\frac{2}{3}$ vor der medicinischen Examinations-Commission zu Marburg die medicinische Staatsprüfung. Von Februar 1873 bis Februar 1874 genügte er seiner Militärpflicht als einjähriger Arzt bei dem hessischen Jägerbataillon No. 11, während welcher Zeit er auch als Assistent am physiologischen Institut zu Marbnrg angestellt war. Am 3. März 1874 bestand er zu Marburg das Examen rigorosum.

Seine academischen Lehrer waren die Herren Professoren und Doctoren:

Beneke, Carius, Claus, Dohrn, Falck, v. Heusinger, Hüter, Lahs, Langhans, Lieberkühn, Mannkopff, Melde, Nasse, Roser, Schmidt, Wagener, Wigand.

Allen diesen seinen hochverehrten Lehrern spricht er bei dieser Gelegenheit seinen tiefgefühltesten Dank aus.